

# 側鎖に嵩高い置換基を有する新規ビタミン D 受容体 アンタゴニストの創製と作用メカニズムの解明

薬学専攻 医薬分子化学研究室 加藤 晃

## 【論文内容の要旨】

本研究は、生体内の機能を司る重要な創薬標的である核内受容体、ビタミン D 受容体 (VDR) を取り上げ、VDR に結合する薬物を創製することによる生命現象の解明に挑んだものである。特に、アゴニストに比べて開発が遅れているアンタゴニストをターゲットとして設定し、様々な条件下で作用を発現する化合物群を目標としている。

まず第一に、これまでに得られている知見を基にして、ビタミン D 誘導体の側鎖に疎水性アルキル鎖を導入した化合物を種々合成した。これらの結合能および生物活性評価を行い、アンタゴニスト活性として十分な性質を示すものを見出した。

次にリガンドと受容体との相互作用様式を、重水素交換解析、X 線結晶構造解析等による構造解析手法により詳細に検討した。これによって同じアンタゴニスト活性を有するものの中で、本研究のリガンドがどのような構造的特徴を持つかという点、及びその作用様式のケミカルバイオロジー的側面を詳細に解明した。

そして更にリガンドの構造展開を試み、側鎖の構造を変化させることでリガンドとしての作用を変化させうることを見出している。特に単なる疎水性置換基では無く、水酸基を有する場合の相互作用を明らかにし、更なる構造展開の可能性を示唆した。

以上の結果は、有用な VDR アンタゴニストとその周辺化合物を見出し、またアンタゴニストの作用メカニズムを解明したものである。この結果は VDR に対する結合様式を中心とした、受容体相互作用に関する重要な知見を与えるものであり、創薬研究の基盤をなすものとして評価でき、今後の創薬開発へ大きく貢献することが期待される。

## 【審査結果の要旨】

提出された論文および公開口頭発表における内容は、新規且つ有益であると認められ、またそれを踏まえ、学位授与にあたり申請者を総合的に評価したところ、申請者は提出されている自身の研究課題を十分に理解し、科学的に説明する能力があることが認められた。

従って申請者は、博士 (薬学) を授与するに相応しい学力を備えていると判定する。

平成 29 年 3 月

(主査) 岡本 巖

(副査) 田村 修

(副査) 久保田 高明